

Thesis

MUNICH

1967

DIE SERUMPHOSPHATIDE BEIM NEUGEBORENEN,
BEIM GESUNDEN ERWACHSENEN
UND BEI EINIGEN KRANKHEITEN

Hans Dörfler

LANE MEDICAL LIBRARY OF
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR
PALO ALTO, CALIFORNIA

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof.Dr.W.Seitz

DIE SERUMPHOSPHATIDE BEIM NEUGEBORENEN,
BEIM GESUNDEN ERWACHSENEN
UND BEI EINIGEN KRANKHEITEN

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Hans D ö r f l e r
aus München

München 1967

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof.Dr.N.ZÖLLNER
Mitberichterstatter:	Prof.Dr.W.SEITZ
Dekan:	Prof.Dr.M.KIESE

Tag der mündlichen Prüfung: 11.7.1967

Inhaltsübersicht

	Seitenzahl
I. Einleitung	1-3
II. Methodik	3-7
III. Ergebnisse der Untersuchung von Seren gesunder Erwachsener	7-10
IV. Die Serumphosphatide beim Neugeborenen	10-14
V. Die Serumphosphatide im Verlauf eines Versuches mit extrem fettarmer Ernährung	14-16
VI. Die Serumphosphatide bei Leberkranken	16-21
VII. Die Serumphosphatide bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom	21-24
VIII. Zusammenfassung	25-26
IX. Literatur	27-31

Tabellen und Abbildungen finden sich im Anhang



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153723_0119

I. Einleitung

Die Bezeichnung "Phosphatide" wurde 1901 von THUDICHUM (45) für eine Gruppe phosphorhaltiger Lipide gewählt. Von ihm stammt auch der Name "Kephaline". Spätere präparativ-qualitative Analysen der Bausteine - so haben u.a. MAC LEAN (21) und SCHUWIRTH (41) sich mit den Stickstoffbasen befaßt, THIELE (44) präparative Trennungen der Phosphatide und ihrer Hydrolyseprodukte durchgeführt - ergaben ein Bild über die Konstitution der Phospholipide. Hier interessieren nur die im Serum vorkommenden (26), in der vorliegenden Arbeit untersuchten Verbindungen: L e c i t h i n besteht aus Glycerin, das mit zwei Fettsäuren verestert ist, die dritte Hydroxylgruppe ist durch Phosphodiesterbindung mit Cholin verknüpft. L y s o l e c i t h i n ist nur mit einer Fettsäure verestert. Statt Cholin enthalten die K e p h a l i n e entweder Colamin (Aethanolamin) oder die Aminosäure Serin. S p h i n g o m y e l i n enthält anstelle von Glycerin die C₁₈-Verbindung Sphingosin, Stickstoffbase ist Cholin. MARINETTI und Mitarb. (23) haben gezeigt, daß Lysolecithin ein im Serum natürlich vorkommendes Lipoid ist. Vom Kephalin kommt ebenfalls die Lysoverbindung vor, nach ZÖLLNER und KIRSCH (52) im Serum allerdings nur als Lysocolaminkephalin.

Quantitative Aussagen bezogen sich zunächst nur auf die Konzentration der Gesamtphosphatide; bei

einer so komplex zusammengesetzten Stoffklasse sind freilich derartig summarische Aussagen nur von begrenztem Wert, was sich auch in der vorliegenden Arbeit zeigen wird. Moderne chromatographische Verfahren erlauben quantitative Untersuchungen über das Verhalten der individuellen Fraktionen. Zum Vergleich der Normalwerte liegen säulen- und papierchromatographische Untersuchungen anderer Autoren vor (15, 11, 26, 31, 27, 52, 29, 46, 1, 40). Die Dünnschichtchromatographie nach STAHL (43) wurde unter anderen von WAGNER, HÖRHAMMER und WOLFF (47, 48, 49), HABERMANN und Mitarb. (17), ZÖLLNER und WOLFRAM (53, 54) auf die Untersuchung von Lipoiden angewandt, ein Verfahren, das sich als äußerst fruchtbar erwies. So konnten ZÖLLNER und WOLFRAM (55) beispielsweise durch dünnschichtchromatographische Untersuchungen der Cholesterinester im Serum von Normalpersonen und Leberkranken wertvolle Aufschlüsse erbringen. Das in der vorliegenden Arbeit beschriebene dünnschichtchromatographische Verfahren zur Auftrennung der Phosphatide bietet gegenüber anderen Verfahren den Vorteil der sauberen Trennung, des relativ geringen Zeitaufwandes und der guten Möglichkeit des Einsetzens in eine quantitative Analyse. Das Verfahren gestattet, die Fraktionen Lysolecithin, Sphingomyelin, Lecithin und Kephalin voneinander zu trennen und quantitativ zu analysieren.

Veränderungen in der Konzentration der Gesamtposphatide sind beschrieben beim Neugeborenen, beim Leberkranken und beim Nephrotischen Syndrom (4, 5, 7, 22). Die Fragestellung der vorliegenden Arbeit ist das Verhalten der individuellen Fraktionen dieser Stoffklasse beim gesunden Erwachsenen, beim Neugeborenen, bei Leber-

kranken und bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom. Bei zwei erwachsenen Versuchspersonen wurden im Verlauf eines Versuches mit extrem fettarmer Ernährung Analysen durchgeführt.

II. Methodik

Den erwachsenen Versuchspersonen und Patienten wurde nach etwa zehnstündiger Nahrungskarenz Venenblut entnommen; es wurde darauf geachtet, daß die letzte Mahlzeit wenig Fett enthielt. Das untersuchte Placentarblut wurde unmittelbar post partum durch Punktion der V. umbilicalis gewonnen. Das Blut wurde etwa eine Stunde stehen gelassen und dann fünf Minuten bei etwa 4000 bis 5000 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Vom überstehenden Serum -hämolytische Seren wurden verworfen - wurde möglichst sofort nach einer von ZÖLLNER (5) beschriebenen Modifikation des von SPERRY (42) angegebenen Verfahrens ein Lipoidextrakt hergestellt:

Die Serumproteine werden in Methanol p.a. gefällt. Nach Zugabe von Chloroform p.a. wird das Gemisch gerade zum Sieden gebracht, um die Lipoproteidbindungen zu lösen. Es wird in einen Schüttelzylinder filtriert. Nach Zugabe von 0,02% CaCl_2 -Lösung wird kräftig umgeschüttelt; nach mehrstündigem Stehen erscheinen eine obere Methanolphase und eine untere Chloroformphase sauber voneinander getrennt. Das zugegebene CaCl_2 verhindert Verluste von Phosphatiden an die Methanolphase.

Zur Dünnschichtchromatographie nach STAHL (43) wurden Glasplatten (20x20 cm) nach sorgfältiger Reinigung in Aqua dest. und Entfettung mit Chloroform in einer Schichtdicke von 0,25 mm mit Kieselgel G

("Merck"; 30 g Kieselgel auf 70 ml Aqua bidest.) unter Verwendung eines Desaga-Ausziehgerätes bestrichen. Die Platten wurden etwa 80 Minuten bei 110° im Trockenschrank belassen, sodann trocken bis zur Chromatographie aufbewahrt, jedoch nicht länger als eine Woche. Unmittelbar vor der Chromatographie wurden die beschichteten Platten einem Reinigungsvorlauf in Aceton p.a. unterzogen. Die Laufzeit des Acetons betrug dabei etwa 15 Minuten. Dann wurden auf jeder Platte vier Bahnen von jeweils 2 cm Breite eingezeichnet, der Abstand der Bahnen voneinander betrug 1 cm. 3 cm vom unteren "and entfernt wurde seitlich der Start markiert, 3 cm unter dem oberen Rand befand sich die Front, somit ergab sich eine Bahnlänge von 14 cm. Vom Lipoidextrakt wurde die obere Phase abgesaugt, die Phasengrenze notiert. 5 ml der unteren Phase wurden zur Trockene eingedampft, der Rückstand wurde in 0,2 ml Chloroform aufgenommen. Von diesen 0,2 ml wurde jeweils ein Zehntel auf jede der ersten drei Bahnen aufgetragen; die vierte Bahn blieb zur Bestimmung des Kieselgelleerwertes frei. Die Chromatographiekammer wurde mit Filterpapier ausgelegt und mit dem von WAGNER und Mitarb. (49) angegebenen Fließmittelgemisch (Chloroform: Methanol : Wasser=65:25:4) beschickt. Nunmehr wurde die Platte schräg geneigt eingestellt. Das Fließmittel wurde jeweils frisch gemischt, da eine ungleichmäßige Verdunstung sonst das Gemisch in seiner Zusammensetzung verändern könnte. Die Laufzeit des Fließmittels betrug etwa 35 Minuten. Nach Entnahme aus der Kammer und nach Abdunsten des Fließmittels wurde die Platte mit gesättigter KMnO_4 -Lösung besprüht, wodurch die Fraktionen sichtbar wurden. Nach steigendem Rf-Wert wa-

ren Lysolecithin, Sphingomyelin, Lecithin und Kephalin sauber in einzelne Fraktionen voneinander getrennt. Die Cerebroside und die übrigen Lipide waren gegen die Front gewandert. Um die sichtbar gemachten Fraktionen wurden Felder abgegrenzt. Nunmehr wurden die einzelnen Felder in Zentrifugengläser abgekratzt. Von der frei gebliebenen Bahn wurden dreimal je 1,5 cm Bahnlänge zur Bestimmung des Kieselgelleerwertes abgekratzt. Aus dem abgekratzten Kieselgel wurden mit 5 ml Methanol die einzelnen Phosphatide eluiert, wobei das Kieselgel mit Hilfe von Glasstäbchen mehrmals aufgewirbelt wurde. Nunmehr wurde in der Kühlzentrifuge 20 Minuten bei 3400 Umdrehungen pro Minute das Kieselgel abzentrifugiert; vom Überstand wurden jeweils 4 ml abpipettiert, eingedampft und der Phosphorbestimmung nach BARTLETT (3) - das Verfahren geht im Prinzip auf FISKE und SUBBA ROW (13) zurück - zugeführt:

Nach Zugabe von 10n Schwefelsäure werden die Proben bei 160 ° sechs Stunden verascht. Das in den Proben enthaltene Phosphat wird nach Versetzen mit Ammoniummolybdat und einem Reduktionsmittel als Phosphormolybdänblau quantitativ bestimmt. Die Intensität der Farbreaktion wird bei 830 m Wellenlänge abgelesen.

Aus den im Spektralphotometer abgelesenen Extinktionswerten wurde der prozentuale Anteil der einzelnen Fraktionen an den Gesamtposphatiden errechnet. Bei jeder Fraktion wurde jeweils das Mittel aus drei Bahnen der Berechnung zugrunde gelegt. Zur Bestimmung der Gesamtposphatide jeweils 0,3 ml Chloroformphase des Lipoidextraktes in die Analyse eingesetzt, eingedampft und dem oben angegebenen Verfahren zur Phosphorbestimmung zugeführt. Um die Konzentration der Ge-

samtposphatide in $\text{mg}\%$ zu erhalten, wurde die Konzentration des lipoidlöslichen Phosphors mit 25 multipliziert. Aus der Konzentration der Gesamtposphatide und dem relativen Anteil der Fraktionen wurden die Absolutwerte der einzelnen Fraktionen ermittelt. Die Extinktionen für den jeweils mit veraschten Eichwert ($1\mu\text{g}$ Phosphor) abzüglich des Leerwerts schwankten zwischen 0,170 und 0,180. Der veraschte Leerwert lag zwischen 0,010 und 0,020. Die Kieselgelleerwerte waren zu vernachlässigen, zumal vorkommende Schwankungen mehr für eine partielle Verunreinigung der jeweils abgekratzten Felder als für homogenes Phosphorvorkommen im Kieselgel sprachen. Die eingesetzten Phosphatide konnten nur zum Teil aus Kieselgel eluiert werden. Die Reextraktion schwankte zwischen 70 und 90 %; meist lag sie um 80%. Sie konnte durch Verlängerung der Elutionszeit über die üblicherweise gewählte Zeit von 20 Minuten hinaus nicht verbessert werden. Ob die Höhe der Reextraktion das Ergebnis in irgendeiner Richtung beeinflusst, ist nicht geprüft worden.

Um zu prüfen, ob die vor den Kephalingen wandernde Fraktion der Cerebroside phosphorhaltige Verunreinigungen enthielt, wurde diese Fraktion ebenfalls in die Phosphoranalyse eingesetzt. Es ergab sich eine mittlere Extinktion von 0,020 bei einem Leerwert von 0,019, wobei der Kieselgelleerwert bei 0,024 lag. In einem zweiten Fall lagen die Verhältnisse ähnlich.

Bei allen Messungen wurden durch Küvettenkorrekturen die infolge Eigenextinction der Küvetten entste-

nenden Fehler ausgeschaltet. Die Empfindlichkeit der beschriebenen Nachweisreaktion für Phosphor machte eine sorgfältige Reinigung der verwendeten Glaswaren in Chromschwefelsäure notwendig.

VII. Ergebnisse der Untersuchung von Seren gesunder Erwachsener

In Tabelle I sind die Ergebnisse der Phosphatidanalysen der Seren von 14 gesunden Normalpersonen im Alter von 21 bis 50 Jahren wiedergegeben. In den Abbildungen I mit III (Vergleich zwischen Erwachsenen- und Neugeborenenserum) sind die Werte graphisch dargestellt. Die Tabelle II bringt zum Vergleich die Normalwerte anderer Autoren, die mit verschiedenen chromatographischen Methoden die gleichen Fraktionen analysiert haben. Bei der geringen Fallzahl von MARINETTI und Mitarb. (26)(n=2) und ZÖLLNER-KIRSCH (52)(n=1) darf zur Beurteilung der Übereinstimmung nicht der Durchschnittswert aus Tabelle I herangezogen werden, sondern die Werte der beiden Autoren müssen mit Einzelwerten der Tabelle I verglichen werden: in diesem Sinn ist eine Übereinstimmung möglich. Bei den Untersuchern NYE und Mitarb. (29), SCHOLDERER (40) und ALTER (1) liegen die Prozentzahlen für Lecithin höher - NELSON (27) kann wegen der gemeinsamen Bestimmung von Lecithin und Lysolecithin nicht zum Vergleich herangezogen werden -, bei den anderen Autoren niedriger, jedoch liegt der Durchschnitt von PHILIPPS (31) nicht signifikant unter dem Durchschnitt der vom Verfasser ermittelten Normalwerte. Die Durchschnittszahl für Sphingomyelin liegt mit 17,5 niedriger als bei den meisten anderen Untersuchern, sie liegt knapp, jedoch nicht signifikant, höher als

bei ZÖLLNER-KIRSCH (52), SCHOLDERER (40) und ALTER (1). Bemerkenswert ist der hohe Anteil von Lysolecithin, der außer von ETIENNE und POLONOWSKI (11) von keinem der genannten Autoren bestätigt wurde. NYE und Mitarb. (30) haben gefunden, daß bei ihnen die Reextraktion von Lysolecithin am niedrigsten, für Lecithin am höchsten war. Über das Verhalten der Kephalinfraktion kann wegen der relativ großen Streuung wenig ausgesagt werden. Außerdem wird von AMELUNG und BÖHM (2) über die Instabilität von in der Plasmalogenform vorliegenden Kephalin in Lipoidextrakten berichtet. Wichtig ist ein Vergleich mit den Ergebnissen zweier Autoren aus dem gleichen Arbeitskreis (SCHOLDERER und ALTER), deren Methodik in der vorliegenden Arbeit weitgehend übernommen wurde und daher keine durch die Untersuchungsmethode verursachten Unterschiede zu erwarten sind. Bei Beiden liegen die Prozentzahlen für Lecithin im Durchschnitt wesentlich höher, für Lysolecithin und Sphingomyelin niedriger. Daß eine unkorrekte Arbeitsweise das Ergebnis stets in der gleichen Richtung beeinflussen würde, ist unwahrscheinlich, viel eher würde man eine starke Schwankung der Parallelwerte erwarten, die nicht beobachtet wurde. Die tatsächliche Ursache dürfte mit in einem verschiedenen Auswahlmodus liegen. Der Verfasser der vorliegenden Arbeit untersuchte Personen im Alter von 21 bis 30 Jahren, während SCHOLDERER 15- bis 71-jährige Patienten untersuchte. Der bei ALTER beschriebene Personenkreis setzte sich ebenfalls aus Angehörigen mehrerer Altersdezennien zusammen. SCHOLDERER (40) konnte zwar keine Altersabhängigkeit feststellen, sie jedoch auch nicht ausschließen. Die Beschränkung auf ein Altersdezennium in der vorliegenden

Arbeit wäre eine mögliche -freilich nicht bewiesene- Erklärung für die Unterschiede. Ferner verändert sich bei Leberkranken und bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom die Zusammensetzung der Phosphatide, wie in weiteren Abschnitten zu berichten sein wird. Ein wesentlicher Einwand besteht in der geringen Zahl der Fälle in allen Arbeiten. Irrtümlich als normal angesehene pathologische Werte oder extreme Normvarianten haben selbstverständlich bei geringer Fallzahl einen starken Einfluß bei der Berechnung des Durchschnittswertes. Weder SCHOLDERER (40), noch ALTER (1) allein beschreiben mit $n=11$, $n=5$ einen repräsentativen Querschnitt, ebenso wenig die vorliegende Arbeit mit $n=14$. Deshalb wurde der Durchschnitt aus den 30 dünnenschichtchromatographischen Untersuchungen berechnet und damit eine größere Fallzahl erzielt. Der gemeinsame Durchschnitt unterscheidet sich von denen anderer Untersucher im wesentlichen durch eine höhere Prozentzahl für Lecithin und eine niedrigere für Sphingomyelin. Nach HABERMANN und Mitarb. (17) bleiben bei der Dünnschichtchromatographie nur 1% der Phosphatide am Start liegen, während nach ZIEVE und Mitarb. (51) bei der Chromatographie auf mit Kieselsäure imprägniertem Papier 7 bis 10% der Phosphatide - hauptsächlich Lecithin - am Start liegen bleiben. SCHOLDERER (40) hat durch milde Alkalihydrolyse der Cholinphosphatide und anschließende Rechromatographie eine Verunreinigung der Lecithinfraktion durch Sphingomyelin ausgeschlossen. Nach ZÖLLNER und WOLFRAM (54) liegt die Fraktion der Lysokephaline im unteren Bereich der Lecithinfraktion. Nach ZÖLLNER und KIRSCH (52) beträgt diese Fraktion nur 1,9%, ist also zu klein, um als Verunreinigung eine wesentliche Rolle zu spielen.

Eine Verfälschung der Ergebnisse auf Grund unzureichender Trennung wird durch diese Befunde unwahrscheinlich.

Bei Betrachtung der absoluten Konzentrationen der Fraktionen fällt eine wesentlich stärkere Streuung auf als in den Prozentzahlen. Die Streuung geht vorzugsweise auf Konto einer starken Streuung der Gesamtposphatide. Diese Beobachtung haben auch NYE und Mitarb. (29) gemacht. Sie haben diese Unterschiede nicht nur zwischen verschiedenen Personen festgestellt, sondern auch bei Konstanz der relativen Verteilung der Fraktionen bei den gleichen Versuchspersonen an verschiedenen Tagen verschiedene Werte für die absoluten Konzentrationen gefunden.

IV. Die Serumphosphatide beim Neugeborenen

Die Ergebnisse der Phosphatidauftrennung beim Neugeborenen sind in Tabelle III aufgeführt. Die Abbildungen I mit III veranschaulichen die Unterschiede zwischen den Gruppen der 20- bis 30-jährigen Erwachsenen und der Neugeborenen. Der hohe Wert der Gesamtposphatide im Serum des Erwachsenen ist nicht auf eine gleichmäßige Zunahme aller Fraktionen zurückzuführen. Eine starke relative (von 58,2% auf 69%) und absolute Zunahme der Lecithinfraktion (von 67,3 mg% auf 154 mg%) ist die markanteste Veränderung im postfetalen Leben. Der relative Anteil der Sphingomyelinfraktion ist im Durchschnitt beim Neugeborenen höher als beim Erwachsenen, absolut ist die Konzentration dieser Fraktion jedoch signifikant erniedrigt. Der durchschnittliche Anteil der Lysolecithinfraktion ist mit 14,6% beim Neugeborenen gegenüber dem beim Erwachsenen (10,7%) deutlich erhöht, jedoch liegt wie beim Sphingomyelin die absolute Konzentration unter dem Durchschnitt beim Erwachsenen. Kephalin liegt im Erwachsenenserum rela-

tiv und absolut gegenüber dem Kephalingehalt des Neugeborenenenserums erniedrigt vor, jedoch liegen die Durchschnittswerte für die absoluten Konzentrationen sehr nahe beisammen. Vergleicht man die Prozentzahlen der Fraktionen beim Erwachsenen mit den entsprechenden beim Neugeborenen, so ergibt sich, daß die Prozentzahlen für Lysolecithin, Lecithin und Kephalin deutlich stärker schwanken als beim Erwachsenen eines Altersdezenniums.

Aus technischen Gründen konnte das Serum der Mütter der untersuchten Neugeborenen nicht gleichzeitig untersucht werden. VIKROT (46) hat bei Frauen im letzten Graviditätsmonat bemerkenswerte Veränderungen der Phosphatide gegenüber nichtschwangeren Frauen gefunden. Bei Frauen im letzten Graviditätsmonat fand er einen Anstieg der Gesamtposphatide auf 328 mg% gegenüber 219mg% bei den Vergleichspersonen. Die dünnschichtchromatographische Auftrennung der Phosphatide nach HABERMANN und Mitarb. (17) ergab bei den Schwangeren - die Vergleichswerte sind jeweils in Klammern angegeben - einen Lysolecithingehalt von 1,3% (5,9%), die Lecithinfraktion war auf 73% (70%) angestiegen, Colaminkephalin auf 5% (3%) wogegen die Sphingomyelinfraktion mit 21% gleich blieb. VIKROT (46) weist auf den gleichen Lysolecithinabfall bei trächtigen Ratten hin. Die mütterlichen und kindlichen Serumphosphatide verhalten sich also sehr verschieden. In diesem Zusammenhang sei auf Untersuchungen der Lipide der Placenta hingewiesen. EBERHAGEN (10) hat bei der menschlichen Placenta gefunden, daß auf Kephalin 20% der polaren Lipide, auf Lysokephalin 5,1%, auf Lecithin 35 % und auf Sphingomyelin 11% der polaren Lipide entfallen. WINKLER (50) hat die quantitativen Veränderungen der Lipide der Rattenplacenta im Laufe der Träch-

tigkeit untersucht und Einzelheiten des Phosphatidumsatzes in der Placenta ermittelt. Die Fraktionen wurden nach HANAHAN (18) aufgetrennt und die Phosphorbestimmung nach der in Abschnitt II der vorliegenden Arbeit angeführten Molybdänblaumethode (3) durchgeführt. Vom 16. bis zum 22. Trächtigkeitstag ergab sich eine Zunahme aller Phosphatidfraktionen auf etwa das Doppelte. Daneben wurde nach Injektion von $20\mu\text{C } ^{32}\text{P}$ am 16. und 22. Trächtigkeitstag das Lipoidmuster der Placenta untersucht und dabei am 22. Tag eine deutliche Zunahme der Zählrate der einzelnen Fraktionen zu beobachten; die Zunahme verteilte sich auf die einzelnen Fraktionen verschieden: Die Zählrate für Serinkephalin stieg von 55 auf 85, für Colaminkephalin von 106 auf den doppelten Wert, für Lyso-colaminkephalin von 104 auf 151. Die Zählrate für Lecithin stieg auf den 25-fachen Wert an, von 160 auf 4050, für Sphingomyelin von 64 auf 460. Die Zählrate für Lysolecithin stieg auf den 9-fachen Wert an, von 142 auf 1370. Diese Zahlen sprechen für einen regen Umsatz der Phosphatide in der Placenta und zeigen deutlich die Zunahme des Umsatzes gegen Ende der Trächtigkeit. So schließt auch WINKLER (50) aus seinen Befunden auf eine gesteigerte Synthese in der Placenta. Die hohen Werte für Lysoverbindungen sprechen - von obigen Befunden abgesehen - nach Ansicht des Autors gegen eine Abbaubremmung der Phosphatide als Ursache für die Konzentrationszunahme.

Die erhobenen Befunde im Neugeborenen- und im mütterlichen Serum drängen die Frage nach der Durchlässigkeit der Placenta für Phosphatide, beziehungsweise nach dem Ort der Synthese der fetalen Phosphatide auf.

NIELSON (28) hat trächtigen Ratten ^{32}P in anorganischer Form injiziert. Er fand nach zwei Stunden die Phospholipide des Feten radioaktiv markiert. Injektion von ^{32}P -markiertem Lecithin ergab beim Feten nur einen geringen Anstieg der Zählrate. Da er glaubte, daß die obigen Befunde nur für Emulsionen beweiskräftig seien, hat POPJAK (34) 1947 ebenfalls trächtigen Tieren ^{32}P injiziert und Leber und Placenta bei Mutter und Feten untersucht. Seine Befunde veranlaßten ihn zu der Annahme, daß der phosphorylierende Schritt im Feten stattfindet. Placenta (pars fetalis) und Leber des Feten scheinen Synthesorgane der fetalen Phosphatide zu sein. Die Syntheserate in der mütterlichen Leber liegt niedriger als in der Leber des Feten. Eine weitere Arbeit von POPJAK (35) ergab bei allen fetalen Organen außer Leber und Placenta eine geringere Umsatzrate als bei den entsprechenden mütterlichen Organen. Zusammen mit BEECKMANS hat POPJAK (36) 1950 auf Grund eindeutiger Befunde eine Durchlässigkeit der Placenta für Phospholipide verneint. Ebenfalls undurchlässig ist die Placenta für Glycerinphosphat, eine Vorstufe von Lecithin und Kephalin (37). BIEZIENSKI und Mitarb. (6) haben in Organextrakten von wachsenden und reifen Ratten mit steigendem Alter einen Anstieg von Lecithin und ein Absinken von Kephalin gefunden. Diese Untersuchungen sprechen für eine langsame Entwicklung des Phosphatidmusters. Ob diese Veränderungen durch Wechsel des Syntheseortes - ganz abgesehen davon, daß die Placenta im postfetalen Leben als Synthesorgan entfällt - zustande kommen, sei dahingestellt. Des weiteren muß die einseitige Kohlenhydratverbrennung des Neugeborenen als Ursache für die vom Erwachsenen abwei-

chende Verteilung der Phosphatidfraktionen in Betracht gezogen werden. Bei eigenen Versuchen zeigten 14 Tage fast fettfrei ernährte Erwachsene eine bemerkenswerte Übereinstimmung des Serumphosphatidmusters mit dem des Neugeborenen. Als Diskussionsgrundlage dient der im folgenden zu schildernde Ernährungsversuch.

V. Die Serumphosphatide im Verlaufe eines Versuches mit extrem fettarmer Ernährung

Zwei gesunde männliche Versuchspersonen im Alter von 29 und 26 Jahren wurden 25 Tage mit einer extrem fettarmen Kost ernährt. Vom 1. bis zum 15. Tag bestand ihre Diät aus einem Protenum-Dextropur-Gemisch bei drei Mahlzeiten am Tag und einem Linsengericht. Obst wurde ad libitum genommen. Der Kalorienbedarf wurde zu 75% aus Kohlenhydraten, zu 22,7 % aus Proteinen und zu 2,3 % aus Fett gedeckt. Es wurden täglich 2350 Kalorien zugeführt. Diese Diät wurde am 16. Tag geändert und bis zum Ende des Versuches folgendermaßen durchgeführt: Fünfmal am Tage wurden je 80 g Dextropur gegeben und einmal ein Kartoffel- (oder Gemüse-) Fischgericht. Dabei wurden 2257 Kalorien täglich zugeführt. 86,4 % der Kalorien stammten aus Kohlenhydraten, 12,8 % aus Proteinen und nur 0,8 % aus zugeführten Nahrungsfetten. Am 1., 10. und nach dem 25. Tag wurden die Phosphatide des Nüchternserums analysiert. Am 8. Tag wurde nur eine Bestimmung der Gesamtphosphatide durchgeführt. Die Ergebnisse sind aus Tabelle IV zu entnehmen. Die Abbildungen IV mit VII stellen den Verlauf der Veränderungen der Absolutkonzentrationen und der relativen Verteilungen der Fraktionen graphisch dar. Bei beiden Versuchspersonen war am 8. Tag die Konzentration der Gesamtphosphatide stark abgesun-

ken. Sie sank bei Versuchsperson I bis zum letzten Tag ständig; bei Versuchsperson II war der tiefste Stand am 15. Tag erreicht, danach war ein geringfügiger Anstieg zu verzeichnen. Im Verhältnis der Fraktionen zueinander war zunächst - 10. Tag - keine Veränderung zu beobachten. Bemerkenswert ist das Ergebnis am 15. Tag. Beide Versuchspersonen zeigten eine Zunahme des Anteils von Lysolecithin, die von einem Abfall des Lecithinanteils begleitet war. Ebenfalls erhöht, jedoch unbedeutend, zeigten sich die Prozentzahlen für Sphingomyelin und Kephalin. Diese Werte zeigen eine annähernde Übereinstimmung mit den Verhältnissen beim Neugeborenen. Interessanterweise näherte sich gegen Ende des Versuches die Verteilung wieder den normalen Ausgangswerten. Lediglich die Prozentzahl für Kephalin blieb bei Versuchsperson II erhöht. Wir haben also zunächst eine Annäherung an die Verhältnisse beim Neugeborenen, dann aber - bei weiterhin erniedrigten Gesamtposphatiden - eine nahezu unveränderte Verteilung der Fraktionen. Es ist denkbar, daß der Organismus unter physiologischen Verhältnissen unabhängig von der Konzentration der Gesamtposphatide die im postfetalen Leben sich entwickelnde Verteilung der Fraktionen zu erhalten sucht. Die Veränderungen am 15. Tag müßten dann als rein passager betrachtet werden. Eine längere Versuchsdauer und eventuell häufigere Zwischenergebnisse könnten hier vielleicht die Klärung bringen. Es könnte natürlich auch eine Mobilisierung von Depotfett eine Rolle spielen; hierbei ist zu bemerken, daß das Depotfett Phosphatide nur in Spuren enthält (39). Die vorliegenden Untersuchungen sprechen nicht eindeutig für eine ursächliche Rolle der zugeführten Nahrungsfette bei der Entste-

hung des Phosphatidmusters beim Erwachsenen.

VI. Die Serumphosphatide bei Leberkranken

Tabelle V zeigt die Ergebnisse der Phosphatidanalysen bei sechs Patienten mit chronischen Leberkrankheiten. Zur Objektivierung der Leberkrankheit seien zu den einzelnen Patienten nachstehende Angaben gemacht:

1.) L. Ki.: Die Diagnose "Hypertrophische Lebercirrhose" wurde bei dem 54-jährigen Patienten vor drei Jahren durch histologische Untersuchung eines Blindpunktates gesichert. Anamnestisch bestand chronischer Alkoholabusus. Das Gesamtcholesterin betrug 258 mg%, die Gesamtlipide 800 mg%.

2.) L. Ei.: Bei dem Patienten ist seit 23 Jahren ein Diabetes mellitus bekannt. Seit einem Monat bestand ein Ikterus. Die Lebergrenze lag drei Querfinger unter dem Rippenbogen, das Organ war hart und leicht druckschmerzhaft. Ein Verschlaußikterus wurde durch Probelaaparatomie ausgeschlossen. Der histologische Befund ergab eine chronische Hepatitis und eine Lebercirrhose. Das Serumbilirubin betrug zum Zeitpunkt der Phosphatidanalyse 4,6 mg%. SGOT war auf 510 WE, SGPT auf 740 WE erhöht. Die alkalische Phosphatase betrug 26 KAE. Das Gesamtcholesterin betrug 176 mg%, die Gesamtlipide 740 mg%.

3.) M. Ha.: Bei der 40-jährigen Patientin ist seit zwei Jahren eine bioptisch gesicherte Cirrhose der Leber bekannt. Zur Zeit der Phosphatidanalyse war die Patientin beschwerdefrei. Es bestand Hepato-Splenomegalie. Bromthaleintest, alkalische Phosphatase und Elektrophorese waren völlig normal. Das Serumbilirubin betrug 0,72 mg%, Cholesterin 225 mg% und die Gesamtlipide 790 mg%.

4.) D. Po.: Der 36-jährige Patient war seit zwei Monaten

ikterisch. Es bestand Appetitlosigkeit, Obstipation und Meteorismus. Wegen Sprachschwierigkeiten waren nähere anamnestiche Angaben nicht zu erhalten. Die Leber war handbreit vergrößert. Bei bestehendem Caput medusae verlief ein Kollateralkreislauf über die V. epigastrica inferior. Die Aldehydprobe im Urin war kaltepositiv. Der Bromthaleintest ergab 21,4%. Die Citocholreaktion im Serum war positiv.

5.) Sch. +) : Die histologische Diagnose lautete auf Lebercirrhose. Das Organ war stark vergrößert und zeigte bei laparoskopischer Untersuchung eine sehr unregelmäßige Oberfläche. Das Gesamtcholesterin war auf 106,5 mg%, die Gesamtlipoide auf 480 mg% erniedrigt.

6.) Go. +) : Es bestand eine histologisch gesicherte Haemochromatose der Leber. Das Gesamtcholesterin betrug 267 mg%.

+) Herrn Prof. Dr. Eymer von der II. Medizinischen Klinik der Universität danke ich für die Überlassung von Serum und klinische Auskünfte.

Der aus Tabelle V ersichtliche Abfall von Lysolecithin gegenüber den Normalwerten ist begleitet von einer erhöhten Beteiligung der Lecithinfraktion. Sphingomyelin ist im Durchschnitt ebenfalls prozentual abgesunken. Drei Werte für den prozentualen Anteil des Sphingomyelins lagen unter dem Normbereich. In fünf Fällen überstieg der Lecithinanteil die Norm. Kephalin blieb im wesentlichen unverändert. Die Konzentration der Gesamtphosphatide war größeren Schwankungen unterworfen als bei den Normalpersonen. In einem Fall war die Konzentration stark erniedrigt, in einem anderen Fall stark erhöht. Die übrigen Fälle zeigten etwa normale Gesamtphosphatide. Die

starke Streuung der absoluten Konzentrationen der einzelnen Fraktionen ist bei der bemerkenswerten Konstanz der relativen Verteilung auf die Schwankungen der Gesamphosphatide zurückzuführen. Die gleichen Veränderungen gegenüber ihren Normalwerten, nämlich ein relatives und absolutes Absinken des Lysolecithins und Sphingomyelins zugunsten der Lecithinfraktion, haben SCHOLDERER (40) (n=6) und ALTER (1) (n=3) gefunden. Deshalb haben ZÖLLNER, WOLFRAM, ALTER und DÖRFLER (57) aus den Arbeiten der vorher angeführten Autoren und der vorliegenden Arbeit einen gemeinsamen Durchschnitt der Normalwerte und der Ergebnisse bei Leberkranken ermittelt und damit die hier angeführten Befunde erhärtet. Auch PHILIPPS (32) hat ähnliche Befunde mit Hilfe der Papierchromatographie erhoben. Er hat außerdem versucht, einen Zusammenhang zwischen Erhöhung des Serumbilirubinspiegels und dem Absinken der Lysolecithinfraktion herzustellen. Die Erniedrigung der Lysolecithinfraktion zeigt sich jedoch ganz allgemein bei Leberkranken, auch bei anikterischen Patienten.

Im Zusammenhang mit den im Serum erhobenen Befunden sei auf Untersuchungen von Lebergewebe durch ALTER (1) hingewiesen. Die quantitative Zusammensetzung der Leberphosphatide ist von der des Serums völlig verschieden. Das normale Lebergewebe enthält 2,4% der Phosphatide als Lysolecithin, 8,8% entfallen auf Sphingomyelin und 50,0% auf Lecithin. Der Kephalinanteil ist mit 38,5% auffallend hoch. Dem gegenüber zeigt cirrhotisch verändertes Lebergewebe eine relative Mehrbeteiligung des Lecithins, analog den Befunden im Serum. Jedoch waren anders als im Serum - auch die Anteile für Lysolecithin

und Spingomyelin erhöht; der Kephalingehalt war dabei stark abgefallen.

Eine Deutung der im Serum von Leberkranken beschriebenen Veränderungen der Phosphatidfraktionen ist auf Grund der bis jetzt erhobenen Befunde nicht möglich. Die Diskussion muß sich deshalb auf eine kritische Gegenüberstellung der bekannten Tatsachen beschränken. ETIENNE und POLONOWSKI (11) haben Lysolecithin als intermediäres Abbauprodukt von Lecithin gefunden. Ebenso deutet WINKLER (50) - es sei auf Kapitel IV, Seite 11 verwiesen - hohe Lysolecithinwerte als Gegenbeweis gegen eine Abbauehemmung. Wäre diese Ansicht unwidersprochen, so könnte die Erklärung für die Relationsverschiebung zwischen Lecithin und Lysolecithin in einer Abbauehemmung des Lecithins gesehen werden. Dagegen haben MARINETTI und Mitarb. (23) ein Leberenzym gefunden, das den Abbau von Lysolecithin und die Umwandlung von Lysolecithin in Lecithin katalysiert. Außerdem haben sie festgestellt, daß eine parenterale Zufuhr von Lecithin nur einen geringfügigen Anstieg der Lysolecithinfraktion bewirkt. (26) Daraus schließen sie, daß die Lysoverbindung extravaskulär entstehen muß. Nach den genannten Autoren ist die Leber weniger Syntheseorgan der Lysoverbindungen als Regulationsort. Auffallend viel Lysolecithin wurde im Schweineherzen gefunden; daher wird der Herzmuskel als möglicher Syntheseort angesehen (25). So ist beim frischen Herzinfarkt eine Lysoverminderung zu beobachten. Die verschiedenen Phosphatidverteilungsmuster in der Leber und im Serum lassen einen bestimmten Transportmechanismus vermuten. Möglicherweise sind die Phosphatidveränderungen beim Leberkranken zum Teil Ausdruck eines gestörten

Transportes zwischen Leberzelle und Plasma. MARINETTI und Mitarb. (23) haben gefunden, daß bereits unter physiologischen Verhältnissen Leberlecithin leichter zu Plasmalecithin wird als dies für die Lysoverbindung der Fall ist. Nach DEUEL (9) ist die Leber als Synthesorgan für Lecithin anzusprechen. FISHLER (12) ist durch Untersuchungen an teilhepatektomierten Hunden zu dem gleichen Ergebnis gelangt. SCRIBNEY und KENNEDY (58) haben ein Enzym gefunden, das bei der Sphingomyelinsynthese mitwirkt; es ist weit verbreitet in den verschiedensten Geweben und in der Hühnerleber teilweise aktiv. Inwieweit dieser Befund auf die Verhältnisse beim Menschen zu übertragen ist, bleibt fraglich. POLLI und RATTI (33) haben die Fettfraktionen in pathologischen Lebern untersucht und bei unveränderten Cholesterinwerten ein Absinken der Phosphatide in g% bei der akuten Lebernekrose festgestellt. ALTER (1) hat dieses Absinken der Konzentration der Gesamtphosphatide ebenfalls bei cirrhotischen Lebern gefunden. Dies spricht für eine verminderte Syntheseleistung, die sich im Falle des Patienten Sch. als Verminderung der Gesamtphosphatide im Serum äußert. Einen interessanten Befund erhob PHILIPPS (32) bei den Lipoproteiden. Er hat bei Leberkranken - die Ergebnisse decken sich mit denen der vorliegenden Arbeit - einen Anstieg der Lipoproteidfraktion mit einer Dichte von 1,063 und darüber gefunden, wobei ein Absinken der Fraktion mit einer geringeren Dichte zu verzeichnen war. Dabei änderte sich aber die Bindungsaffinität für Phospholipide an Proteine nicht. Über die Rolle von Proteinveränderungen bei Veränderungen der Lipide wird im nächsten Abschnitt im Zusammenhang mit den Lipoidveränderungen beim Nephroti-

schen Syndrom noch einmal zu sprechen sein.

VII. Die Serumphosphatide bei Patienten mit Nephrotischem Syndrom

Lipoidveränderungen beim Nephrotischen Syndrom sind bekannt (4,5,14,19,38). Am der Hyperlipidaemie ist meist auch eine Erhöhung der Gesamtphosphatide beteiligt. Nachstehende Untersuchungen sollen zeigen, wie sich die einzelnen Fraktionen der Phosphatide bei chronischer Albuminurie verhalten. Bezüglich der Ergebnisse sei auf Tabelle VI verwiesen. Zu den einzelnen Patienten seien folgende, das Leiden objektivierende Angaben gemacht:

1.) M. Gu. : Seit 15 Jahren hatte der jetzt 60-jährige Patient immer Eiweiß im Urin. Es bestand eine chronische Nephritis. Der Blutdruck war stets erhöht. Um die Zeit der Untersuchung schwankte die Albuminurie zwischen 900 und 1628 mg%. Es bestand Hypoalbuminaemie (44,0 %) und eine relative Vermehrung von α_2 - und γ -Globulinen (11,5% und 24,8%).

2.) Dö. : Bei dem 58-jährigen Patienten handelt es sich um ein Nephrotisches Syndrom bei chronischer Glomerulonephritis. Röntgenologisch wurde der Verdacht auf multicystische Veränderungen der Niere erhoben. Es bestand eine deutliche Albuminverminderung des Serums (46%). Das Gesamtcholesterin betrug im Serum 425 mg%, die Gesamtlipide 1250 mg%.

3.) H. Di. : Es besteht eine weit fortgeschrittene diffuse Glomerulonephritis mit gleichzeitigem Nephrotischem Syndrom. Eine Woche vor der Phosphatidanalyse waren die Serum albumine auf 38,5% abgesunken, das Gesamteiweiß auf

5,12 g%; das Gesamtcholesterin betrug 481 mg%. Infolge eiweißreicher Kost und Infusionen von Humanalbumin war zur Zeit der Analyse das Gesamteiweiß auf 7,9 g% angestiegen. Dabei hielt die Albuminurie stets unvermindert stark an.

4.) Gü. +) : Es bestand Albuminurie bei Amyloidose der Niere.

5.) Kr. +) : Der Patient litt an einem Kimmelstiel-Wilson-Syndrom. Die bestehende Albuminurie war mit einer Erhöhung der Gesamtlipide auf etwa 1200 verbunden.

+) Herrn Prof. Dr. Buchborn danke ich für die Überlassung von Serum und klinische Auskünfte. Es handelte sich um Patienten der I. Medizinischen Klinik der Universität.

Im Durchschnitt hat sich eine Zunahme der Konzentrationen von Sphingomyelin, Lecithin und Kephalin als statistisch signifikant erwiesen. Die Betrachtung der Prozentzahlen der einzelnen Fraktionen ergibt eine Verschiebung gegenüber den Normalwerten. Eine Zunahme des Anteils für Sphingomyelin ging auf Kosten des Lecithinanteils. Der Anteil für Kephalin war im Durchschnitt geringfügig erhöht. Die Lysolecithinfraktion verhielt sich uncharakteristisch. Die einzelnen Fraktionen zeigen in drei der fünf Fälle eine gute Übereinstimmung. Der Fall H. Di (Patient Nr. 3) ist durch eine völlig normale Verteilung der Fraktionen bei geringfügig erhöhten Gesamthosphatiden gekennzeichnet. Es ist jedoch zu bemerken, daß zum Zeitpunkt der Untersuchung zwar starke Albuminurie bestand, die Serumalbumine infolge der Infusionen von Humanalbumin jedoch normal waren. Völlig normal verhielten sich die Phosphatide im Falle des Patienten mit Kimmelstiel-Wilson-Syndrom. Die Möglichkeit, daß bei

diesem Patienten die Grundkrankheit die Folgen eines Nierenschadens überdeckt, ist nicht auszuschließen. In der vorliegenden Arbeit wurde - anders als bei NYE und Mitarb. (30) - keine Erhöhung der Prozentzahlen für Lysolecithin gefunden. Die genannten Autoren haben in zehn Fällen von erniedrigtem Serumalbumin und erhöhtem Serumcholesterin normale Gesamtposphatidkonzentrationen gefunden. Auch BAXTER und Mitarb. (4,5) haben bei Nephrosepatienten häufig eine veränderte Relation des Cholesterins zu den Phosphatiden beobachtet. Wie in der vorliegenden Arbeit konnte auch von NYE und Mitarb. (30) nach Albumininfusionen eine normale Verteilung der Fraktionen beobachtet werden. Allerdings zeigten auch einige unbehandelte Patienten dieser Autoren normale Serumphosphatide.

Der Albuminverlust muß als mögliche Ursache für die Phosphatidveränderungen angesehen werden. NYE und Mitarb. (30) nehmen Veränderungen der Lipoproteide an. Die Abnormität in der Phosphatidverteilung wurde von ihnen vor allem in der Lipoproteidklasse mit niedriger Dichte gefunden. Bezüglich des Zusammenhangs zwischen Albuminverlust und Lipoidveränderungen beim Nephrotischen Syndrom liegen mehrere Untersuchungen vor. Befunde von ROSENMAN und Mitarb. (38) haben die Hypoalbuminaemie als Ursache für die Hyperlipidaemie wahrscheinlich werden lassen. Sie konnten durch experimentelle Erzeugung eines Nephrotischen Syndroms - Einspritzen eines "Antinieren"-Serums - eine Hyperlipidaemie erzeugen; sie diskutierten ein hypothetisches intravaskuläres Abfangsystem für Lipide. Die Rolle der Niere

in der Entstehung der Hyperlipoidaemie wurde von HEYMAN und HACKEL (19) beleuchtet: Zur Entstehung von Hyperlipoidaemie beim experimentellen Nephrotischen Syndrom ist die Anwesenheit von ausscheidungsfähigem Nierengewebe notwendig, wie durch Nephrektomie bewiesen wurde. Exogene Lipide spielen nach FRIEDMAN und Mitarb. (14) keine Rolle für die Genese der Hyperlipoidaemie beim Nephrotischen Syndrom. BAXTER und Mitarb. (5) haben hohe Cholesterinwerte und lipaemische Seren bei Nephrosepatienten mit Erhöhung der Lipoproteidfraktion mit einer Dichte unter 1.019 gefunden; bei Erhöhung der Fraktion mit einer Dichte von 1.019 bis 1.065 war das Serum klar und die Cholesterinerhöhung vergleichsweise gering; in diesen Fällen war der Albuminspiegel relativ hoch. Hier sei nochmals auf NYE und Mitarb. (30) verwiesen, die eine Abnormität der Phosphatidverteilung bei Erhöhung der Lipoproteide mit niedriger Dichte gefunden haben. BAXTER (4) hat seine Befunde später an weiteren Fällen erhärtet. Die Annahme, daß Proteine für Konzentration und Verteilung der Phosphatide eine Rolle spielen, ist nicht von der Hand zu weisen. Analog ist auch - wie im vorigen Kapitel ausgeführt - ein Zusammenhang zwischen veränderter Proteinsynthese und verändertem Phosphatidmuster beim chronisch Leberkranken denkbar. ALTER (1) hat beim Nephrotischen Syndrom keine Veränderung der Phosphatidfettsäuren gefunden.

VIII. Zusammenfassung

Mit Hilfe der Dünnschichtchromatographie-
das Verfahren wird in Abschnitt II beschrieben-lassen
sich die Phosphatidfraktionen Lysolecithin, Sphingomy-
elin, Lecithin und Kephalin des Patientenserums auftren-
nen und mittels einer quantitativen Phosphorbestimmung
analysieren. Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der
absoluten Konzentration und relativen Verteilung der
genannten Phosphatidfraktionen im Serum von gesunden
Erwachsenen ($n=14$), von Neugeborenen ($n=14$), im Ver-
laufe eines Versuches mit extrem fettarmer Ernährung
des Erwachsenen ($n=2$), den Veränderungen der Serum-
phosphatide beim Leberkranken ($n=6$) und bei Patien-
ten mit chronischer Albuminurie ($n=5$).

1.) Beim normalen Erwachsenen beträgt die Kon-
zentration der Gesamtphosphatide im Durchschnitt 221,7
mg%. Davon entfallen auf Lysolecithin 10,7% (=23,8 mg%),
auf Sphingomyelin 17,5% (=38,8 mg%), auf Lecithin 69,0%
(=154,1 mg%) und auf Kephalin 2,7% (=6,2 mg%).

2.) Demgegenüber zeigen die untersuchten Neu-
geborenenseren eine starke Erniedrigung der Gesamt-
phosphatide (115,3 mg%). Diese geht überwiegend zu
Lasten des Lecithins, das sich beim Neugeborenen absolut
(67,3 mg%) und relativ (58,2%) stark erniedrigt er-
weist. Daneben fällt eine Konzentrationserniedrigung des
Lysolecithins und Sphingomyelins weniger stark ins Ge-
wicht; in ihrem relativen Anteil an den Gesamtphosphatiden
zeigen sich diese Fraktionen erhöht. Der relative Anteil
der Kephalinfraktion ist erhöht, eine geringfügige Erhö-
hung der absoluten Konzentration ist ebenfalls zu ver-
zeichnen.

3.) Im Verlaufe eines Versuches mit 25-tägiger

extrem fettarmer Ernährung zeigen die Seren gesunder männlicher Erwachsener bezüglich der Konzentration der Gesamphosphatide eine Annäherung an das Neugeborenen-serum. Am 15. Versuchstag nähert sich die relative Verteilung der einzelnen Fraktionen derjenigen beim Neugeborenen. Jedoch stellt sich im weiteren Verlauf des Versuches die normale relative Verteilung der Fraktionen annähernd wieder ein-abgesehen von der Erhöhung der Prozentzahl für Kephalin bei einer Versuchsperson. Die Gesamphosphatide bleiben während der gesamten Versuchsdauer erniedrigt.

4.) Die Phosphatide des Seums chronisch Leberkranker streuen in ihrer absoluten Konzentration sehr stark. In der relativen Verteilung der Fraktionen zeigt sich eine starke Erhöhung des Lecithins auf Kosten des Lysolecithins und Sphingomyelins. Kephalin verhält sich uncharakteristisch.

5.) Bei chronischer Albuminurie zeigt sich eine starke Erhöhung der Gesamphosphatide im Serum auf 290,6 mg%. Dabei ist im Durchschnitt die Prozentzahl für Lecithin zugunsten des Sphingomyelinanteils erniedrigt. Lysolecithin zeigt sich in einem Fall erniedrigt, bleibt jedoch ähnlich wie Kephalin praktisch unverändert.

6.) Neben der Beschreibung eigener Ergebnisse findet sich in den Abschnitten III mit VII eine kritische Gegenüberstellung mit Befunden anderer Autoren. Der Versuch einer Deutung der erhobenen Befunde wird in den einzelnen Abschnitten unternommen.

IX. Literatur

1. ALTER, H. : Inauguraldissertation, München (1966) - in Vorbereitung.
2. AMELUNG und BÖHM : Papierchromatographische Trennung von Phosphatiden. Hoppe-Seylers Zschr.f.physiol.Chem. 298 199 (1954)
3. BARTLETT, G.R. : Phosphorus assay in column chromatography J.Biol.Chem. 234, 466 (1959)
4. BAXTER, J.H. : Serum lipid and lipoprotein alterations in nephrosis. J.Clin.Invest. 39, 455 (1960)
5. BAXTER, J.H., H.C.GOODMAN and R.J.HAVEL : Hyperlipidemia of nephrosis. Serum lipids (fasting) were studied in 25 patients - age 1 to 65 years - with the nephrotic syndrome J.Clin.Inv. 36, 873 (1957).
6. BIEZIENSKI, SPAET and GORDON : Phospholipid patterns in subcellular fraktions of adult and imature rat organs. Biochim.et Biophys.Acta 70 , 75 (1963)
7. BILLING, HASLAM, HEIN, COULON and HAMILTON : Serum and liver lipids in patients with and without a liver disease. J.Lab.Clin.Med. 45 , 363 (1955)
8. DEBUCH, H. : Beitrag zur chemischen Konstitution der Acetalphosphatide und zur Frage des Vorkommens des Colaminkephalins im Gehirn. Hoppe-Seylers Zschr.physiol.Chem. 304 , 109 (1956)
9. DEUEL, H.J., Jr. : The lipids. Vol.II Interscience Publ. Inc. New York (1955)
10. EBERHAGEN, D. : Über die Lipoide der menschlichen Placenta. Hoppe-Seylers Zschr.f.physiol.Chem. 333 , 179 (1963)
11. ETIENNE, J. et J.POLONOWSKI : Evolution des lipides au cours de l'incubation du serum III: Etude des phospholipides. Bull.Soc.Chim.Biol. (Paris) 42 , 857 (1960)

12. FISHLER, M.C., C. ENTENMAN, M.L. MONTGOMERY and CHAIKOFF : The formation of phospholipids by the hepatectomized dog as measured with radioactive phosphorus. Site of formation of plasma phospholipids. J. Biol. Chem. 150 , 47 (1943)
13. FISKE und SUBBA ROW : zitiert nach (3) . J. Biol. Chem. 66 , 375 (1925)
14. FRIEDMAN, ROSENMAN and BYER : The role of exogenous lipids in the hyperlipemia and hypercholesterinemia of nephrotic rats. J. Clin. Inv. 33 , 1103 (1954)
15. GJONE, E., J.F. BERY and D.A. TURNER : The isolation and identification of lysolecithin from lipid extracts of normal human serum. J. Lip. Res. 1 , 66 (1959)
16. GRAY and MAC FARLANE : zitiert in (10). Biochem. J. 81 , 480 (1961)
17. HABERMANN, E., G. BANDTLOW und B. KUSCHE : Bestimmungen von Plasmaphospholipoiden nach Dünnschichtchromatographie. Kli. Wo. 32 , 816 (1961)
18. HANAHAN, D.J., J.C. DITTMER and E. WARASHINA : A column chromatographic separation of classes of phospholipids. J. Biol. Chem. 228 , 685 (1957)
19. HEYMAN, W., D.B. HACKEL : Role of kidney in pathogenesis of experimental nephrotic hyperlipemia. Proc. Soc. Exner. Biol. et Med. 89 , 329 (1955)
20. HIRSCH and E.H. AHRENS : The separation of complex lipid mixtures by the use of silicic acid chromatography. J. Biol. Chem. 233 , 311 (1958)
21. MAC LEAN : zitiert nach (8). Biochem. J. 9 , 351 (1915)
22. MAN, E.B. : The lipids of serum and liver in patients with hepatic diseases. J. Clin. Inv. 24 , 623 (1945)
23. MARINETTI, G.V., ~~ER~~BLAND , WITTER, PETTIX, E. STOTZ : Metabolic pathways of lysolecithin in a soluble rat

- liver system. *Bióchim.Biophys.Acta* 30 ,223 (1958)
- 24.MARINETTI,G.V.,ERBLAND and E.STOTZ : Phosphatides of pig heart cell fractins. *J.Clin.Inv.* 233 , 562 (1958)
- 25.MARINETTI,G.V.,ERBLAND and E.STOTZ : The structure of pig heart plasmalogens. *J.Amer.Chem.Soc.* 80 ,1624 (1958)
- 26.MARINETTI,G.V.,M.ALBRECHT,T.FORD and E.STOTZ : Analysis of human plasmaphosphatides by paper chromatography. *Biochim.Biophys.Acta* 36 ,4 (1959)
- 27.NELSON,G.F.and N.K.FREEMAN : Serum phospholipid analysis by chromatography and infrared spectrophotometry. *J.Biol.Chem.* 234 , 1375 (1959)
- 28.NIELSON,P.E. : zitiert nach 34. *Amer.J.Physiol.* 135 670 (1941-42)
- 29.NYE,W.H.R.,C.WATERHOUSE and G.V.MARINETTI : The phosphatides of human plasma I.Normal values determined by paper and column chromatography. *J.Clin.Inv.* 40 ,1194 (1961)
- 30.NYE,W.H.R. and C.WATERHOUSE : The phosphatides of human plasma II.Abnormalities encountered in the nephrotic syndrome. *J.Clin.Inv.* 40 II, 1202 (1961)
- 31.PHILIPPS,G.B. : The isolation and quantitation of the principal phospholipid components of human serum using chromatography on silicic acid. *Biochim.Biophys.Acta* 29 594 (1958)
- 32.PHILIPPS,G.B. : The lipid composition of serum in patients with liver disease. *J.Clin.Inv.* 39 II, 1639 (1960)
- 33.POLLI,E.und G.RATTI : Die Fettfraktionen in pathologischen Lebern. *Biochem.Zschr.* 321 , 166 (1950)
- 34.POPJAK,G. : Synthesis of phospholipids in the fetus. *Nature* 160 , 841 (1947)
- 35.POPJAK,G. : Synthesis of phospholipids in the fetus. *Biochem.J.* 42 ,xi (1948)

36. POPJAK, G. and M. L. BEECKMANS : Are phospholipids transmitted through the placenta? *Biochem. J.* 46 , 99 (1950)
37. POPJAK, G. and H. MUIR : In search of a phospholipin precursor. *Biochem. J.* 46 , 103 (1950)
38. ROSENMAN, FRIEDMAN, MEYER, SANFORD and BYER : The causal role of plasma albumin deficiency in experimental nephrotic hyperlipemia and hypercholesterinemia. *J. Clin. Inv.* 35 , 522 (1956)
39. SCHÖN, H., U. KRAUSE und K. ELSTER : Das Fettsäuremuster der menschlichen Leber im Zustand der Verfettung. *Kli. Wo.* 41 II , 743 (1963)
40. SCHOLDERER, D. : Das Verhalten individueller Serumphosphatide bei Leberkrankheiten und bei Hypercholesterinämie. Inauguraldissertation, München (1965)
41. SCHUWIRTH, : zitiert nach (8). *Hoppe-Seylers Zschr. f. physiol. Chem.* 277 , 88 (1942)
42. SPERRY, W. M. and BRAND : The determination of total lipids in blood serum. *J. Biol. Chem.* 213 , 69 (1955)
43. STAHL, E. : *Dünnschichtchromatographie*. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1962)
44. THIELE, O. W. und W. WÖBER : Präparative dünnschichtchromatographische Trennung von Phosphatiden und dünnschichtchromatographischer Nachweis ihrer Hydrolyseprodukte.
45. THUDICHUM, J. L. W. : *Die chemische Konstitution des Gehirns der Menschen und der Tiere*. Verlag Pietzker, Tübingen (1901)
46. VIKROT, O. : Plasma-phospholipids in pregnancy. *Lancet* II 891 , (1963)
47. WAGNER, H. : Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet der Isolierung und Analytik von Phospholipiden und Glykolipiden. *Fette, Seifen, Anstrichmittel* 62 , 1115 (1960).

48. WAGNER, H., L. HÖRHAMMER und P. WOLFF : Dünnschichtchromatographie von Phosphatiden und Glykolipiden. Biochem. Zschr. 334 , 175 (1961)
49. WAGNER, H., L. ABISCH und K. BERNHARD : Helv. Chim. Acta 38 1536 (1955) zitiert nach ZÖLLNER-EBERHAGEN : Untersuchung und Bestimmung der Lipide im Blut. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1965)
50. WINKLER, L. : Über die Lipide der Rattenplacenta und deren quantitative Veränderungen im Laufe der Trächtigkeit, sowie einige Fragen des Phosphatidumsatzes in der Placenta. Hoppe-Seylers Zschr. f. physiol. Chemie 333 , 199 (1963)
51. ZIEVE, L. VOGEL and CARLETON : An improvement in quantitative separation of phospholipids with silicic acid impregnated paper. Proc. Soc. exp. Biol. 105 , 508 (1960)
52. ZÖLLNER, N. und K. KIRSCH : Säulenchromatographische Trennung der Plasmalipide. Zschr. f. d. ges. exp. Medizin 134 10 (1960)
53. ZÖLLNER, N. und G. WOLFRAM : Über die quantitative Auswertung von Dünnschichtchromatogrammen der Cholesterinester. Kli. Wo. 40 , 267 (1962)
54. ZÖLLNER, N. und G. WOLFRAM : Dünnschichtchromatographische Systeme zur Trennung der Plasmalipide. Kli. Wo. 40 , 1101 (1962)
55. ZÖLLNER, N. und G. WOLFRAM : Über die Zusammensetzung der Cholesterinester bei einigen Leberkrankheiten. Kli. Wo. 39 , 817 (1961)
56. ZÖLLNER, N. : Untersuchungen über das Verhalten der Plasmalipide bei idiopathischer Hypercholesterinämie. Zschr. f. Klin. Chemie 1 , 18 (1963)
57. ZÖLLNER, N., G. WOLFRAM, H. ALTER und H. DÖRFLER : in Vorbereitung

58. SRIBNEY and KENNEDY : The enzymatic synthesis of
Sphingomyelin. J. biol. Chem. 233, 1315 (1958)

Tabelle I. Absolute Konzentration und relative Verteilung der Serumphosphatide beim gesunden Erwachsenen (n=14).

Fall	Gesamtphosphatide	Lyssolecithin	Sphingomyelin	Lecithin	Kephalin
Konzentration in mg pro 100 ml Serum					
H. Bu.	228,5	21,3	32,2	164,5	10,1
L. Di.	302,5	33,6	55,5	208,1	4,8
N. Ru.	220,1	21,1	35,4	160,2	4,0
M. Be.	243,7	18,0	35,3	172,6	17,3
S. Ho.	219,9	19,1	46,6	150,6	2,9
G. Au.	253,3	32,9	41,8	170,4	7,6
H. Kn.	196,9	20,5	43,5	130,4	2,2
N. La.	215,0	29,9	36,6	143,6	4,5
G. Wo.	218,3	24,2	33,6	157,0	3,5
W. Lo.	193,1	22,0	32,0	139,1	2,0
H. Ri.	222,0	21,0	42,0	154,4	4,6
B. Ei.	183,6	28,1	35,5	116,6	3,3
B. Sch.	236,3	27,7	36,6	159,9	11,9
H. Dö.	190,3	14,3	37,0	130,5	8,4
Mittelw.	221,7 $\pm$ 5,9	23,8 $\pm$ 1,4	38,8 $\pm$ 1,3	154,1 $\pm$ 5,0	6,2 $\pm$ 0,9
Streuung	22,0	5,4	4,8	18,5	3,5

Anteil an Gesamtphosphatiden in %

H. Bu.	9,3	14,1	72,0	4,4
L. Di.	11,1	18,3	68,8	1,6
N. Ru.	9,6	16,1	72,8	1,8
M. Be.	7,4	14,5	70,8	7,1
S. Ho.	8,7	21,2	68,5	1,3
G. Au.	13,0	16,5	67,3	3,0
H. Kn.	10,4	22,1	66,2	1,1
N. La.	13,9	17,0	66,8	2,1

Fortsetzung von Tabelle I.

Fall	Gesamtphosphatide	Lysolecithin	Sphingomyelin	Lecithin	Kephalin
G. Wo.		11,1	15,2	71,9	1,6
W. Lo.		11,4	16,6	72,0	1,0
H. Ri.		9,5	18,9	69,5	2,1
B. Ei.		15,3	19,4	63,5	1,8
B. Sch.		11,7	15,5	67,7	5,0
H. Dö.		7,5	19,5	68,6	4,4
Mittelwert(m)		10,7 $\pm$ 0,6	17,5 $\pm$ 0,7	69,0 $\pm$ 0,8	2,7 $\pm$ 0,5
Streuung ()		2,3	2,5	2,8	1,8

Tabelle II. Die normale Verteilung der Serumphosphatidfraktionen bei Untersuchungen anderer Autoren.

Autor	Methode	Lysolecithin	Sphingomyelin	Lecithin	Kephalin	Fallzahl
Anteil an Gesamtphosphatiden in %						
PHILIPPS (31)	Säulen-u.Papierchromatographie	7,7	19,0	68,2	5,0	15
GJONE u.a. (15)	Säulenchromatographie	8,9	18,4	66,4	6,4	8
ETIENNE u. POLONOWSKI (11)	Säulen-u.Papierchromatographie	10,0	21,0	61,0	8,0	?
MARINETTI u. Mitarb. (26)	Papierchromatographie	9,1	21,1	67,8	1,9	2
NYE u.a. (29)	Papierchromatographie	8,6	20,1	71,2	-	6
NELSON u.a. (27)	Säulenchromatographie	+	20,9	74,4	4,7	5
VIKROT (46)	Dünnschichtchromatographie	5,9	21,0	70,0	3,0	9
ZÖLLNER u. KIRSCH (52)	Säulenchromatographie	7,7	16,8	66,8	4,1	1
ALTER (1)	Dünnschichtchromatographie	7,7	14,0	73,2	5,8	5
SCHOLDERER (40)	Dünnschichtchromatographie	7,1	16,0	74,8	2,2	11
Mittelwert aus Tab. I	Dünnschichtchromatographie	10,7	17,5	69,0	2,7	14

+) : Lysolecithin und Lecithin gemeinsam bestimmt.

Tabelle III. Die absolute Konzentration und relative Verteilung der Serumphosphatide beim Neugeborenen (n=14).

Mutter	Gesamtphosphatide	Lyssolecithin	Sphingomyelin	Lecithin	Kephalin
Konzentration in mg. pro 100 ml					
M. Th.	104,9	18,9	17,9	51,0	17,9
E. He.	99,1	22,1	16,7	46,9	13,3
E. Sch.	121,5	20,8	24,9	64,5	11,1
S. Si.	104,7	11,1	21,4	66,1	6,0
M. Sch.	87,2	9,2	16,4	57,3	4,1
R. Ap.	148,9	15,2	34,8	87,1	11,6
G. Sch.	104,5	9,0	22,0	67,6	5,7
I. Ba.	115,9	23,9	19,2	68,0	4,6
M. Ba.	126,2	14,9	28,0	80,8	1,8
J. Bo.	132,0	18,9	26,1	80,6	5,5
I. Bl.	114,4	18,6	20,5	68,6	5,8
P. Ap.	126,3	13,0	27,0	81,4	4,3
C. Bo.	96,4	19,0	19,0	49,3	9,1
A. Pa.	132,6	17,1	32,7	72,1	10,3
Mittelw.	115,3 $\pm$ 4,5	16,6 $\pm$ 1,2	23,3 $\pm$ 1,6	67,3 $\pm$ 11,0	7,9 $\pm$ 1,2
Streuung	17,0	4,6	5,8	40,3	4,4

Anteil an Gesamtphosphatiden in %

M. Th.	18,0	17,1	48,6	17,1
E. He.	22,3	16,9	47,3	13,4
E. Sch.	17,1	20,5	53,1	9,1
S. Si.	10,6	20,5	63,1	5,7
M. Sch.	10,6	18,8	65,8	4,7
R. Ap.	10,2	23,4	58,5	7,8
G. Sch.	8,6	21,1	64,8	5,5
I. Ba.	20,6	16,6	58,7	4,0

Fortsetzung von Tabelle III.

Mutter	Gesamtphosphatide	Lysolecithin	Sphingomyelin	Lecithin	Kephalin
M. Ba.		11,8	22,2	64,0	1,4
J. Re.		15,1	19,8	60,9	4,2
I. Bi.		16,3	18,4	60,4	5,1
M. As.		10,3	21,4	64,8	3,4
C. Bo.		19,7	19,7	51,1	9,4
A. Pa.		12,9	24,7	54,4	7,8
Mittelwert (m)		14,6 $\pm$ 1,1	20,1 $\pm$ 0,7	58,2 $\pm$ 1,7	7,0 $\pm$ 0
Streuung ()		4,1	2,4	6,3	3,2

Tabelle IV. Die Ergebnisse der Phosphatidanalysen während eines Versuches mit extrem fettarmer Ernährung.

Tag u. Vers.- person (VP)	Gesamtphos- phatide	Lysoleci- thin	Sphingo- myelin	Lecithin	Kephalin	
Konzentration in mg pro 100 ml Serum						
1.Tag	VP 1	218,3	24,2	33,2	157,0	3,5
	VP 2	193,1	22,0	32,0	139,1	2,0
8.Tag	VP 1	157,3				
	VP 2	141,8				
10.Tag	VP 1	158,4	14,3	28,5	111,2	6,1
	VP 2	140,0	13,2	21,3	101,5	4,1
15.Tag	VP 1	148,8	23,2	25,9	93,5	6,1
	VP 2	127,8	20,3	22,8	79,8	4,9
26.Tag	VP 1	146,4	16,3	24,8	101,9	3,4
	VP 2	145,3	17,1	20,9	99,3	8,5
Anteil an Gesamtphosphatiden in %						
1.Tag	VP 1		11,1	15,2	71,9	1,6
	VP 2		11,4	16,6	72,0	1,0
10.Tag	VP 1		9,4	18,0	70,5	2,2
	VP 2		9,4	15,2	72,5	2,9
15.Tag	VP 1		15,6	17,4	62,8	4,1
	VP 2		15,9	17,8	62,4	3,8
26.Tag	VP 1		11,1	17,0	69,6	2,3
	VP 2		11,7	14,4	68,1	5,9

Tabelle V. Die Serumphosphatide bei chronischen Leberkrankheiten.

Fall	Gesamtphos- phatide	Lysoleci- thin	Sphingo- myelin	Lecithin	Kephalin
Konzentration in mg pro 100 ml Serum					
L. Ki. Cirrhose	262,0	16,2	37,7	205,9	2,1
L. Ei. chron. Hepa- titis, Cirrh.	220,4	14,7	26,0	165,7	13,9
M. Ha. Cirrhose	236,3	17,3	34,1	193,0	2,1
D. Po. Cirrhose?	507,3	34,5	47,8	416,8	7,6
Sch. Cirrhose	138,3	9,6	19,2	107,5	1,9
Go. Haemochroma- tose	233,1	16,2	21,2	186,9	8,9
Mittelwert	266,3	18,1	31,0	212,6	6,8
Anteil an Gesamtphosphatiden in %					
L. Ki.		6,2	14,4	78,6	2,1
L. Ei.		6,7	11,8	75,2	6,3
M. Ha.		7,3	14,4	81,7	0,9
D. Po.		6,8	9,4	82,1	1,5
Sch.		6,9	13,9	77,8	1,4
Go.		7,0	9,1	80,2	3,8
Mittelwert		6,8	12,1	78,3	2,5

Tabelle VI Die Serumphosphatide bei Patienten mit
chronischer Albuminurie

Fall	Gesamtphos- phatide	Lysoleci- thin	Sphingo- myelin	Lecithin	Kephalin
Konzentration in mg pro 100 ml Serum					
M.Gu.	266,0	25,0	66,5	162,8	11,4
Dö.	357,0	12,6	96,6	233,1	14,7
H.Di.	336,8	25,5	62,1	237,3	11,9
Gü.	296,3	29,4	64,9	191,3	10,7
Kr.	197,2	14,9	36,1	140,8	2,7
Mittelw.	290,6	21,1	65,0	193,1	10,8
Anteil an Gesamtphosphatiden in %					
M.Gu.		9,4	25,0	61,2	4,3
Dö.		9,9	21,9	64,5	3,6
H.Di.		7,6	18,4	70,5	3,5
Dö.		3,5	27,1	65,3	4,1
Kr.		7,6	18,3	71,4	2,7
Mittelw.		7,6	22,1	66,5	3,6

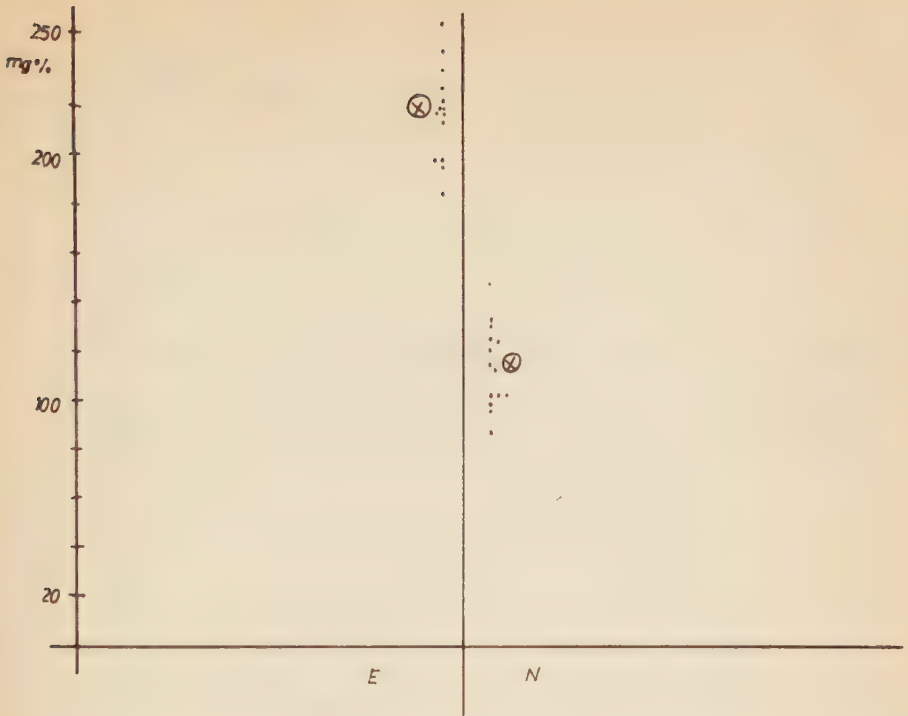


Abb 1. Die Konzentration der Gesamtphosphatide im Serum des Erwachsenen und des Neugeborenen.

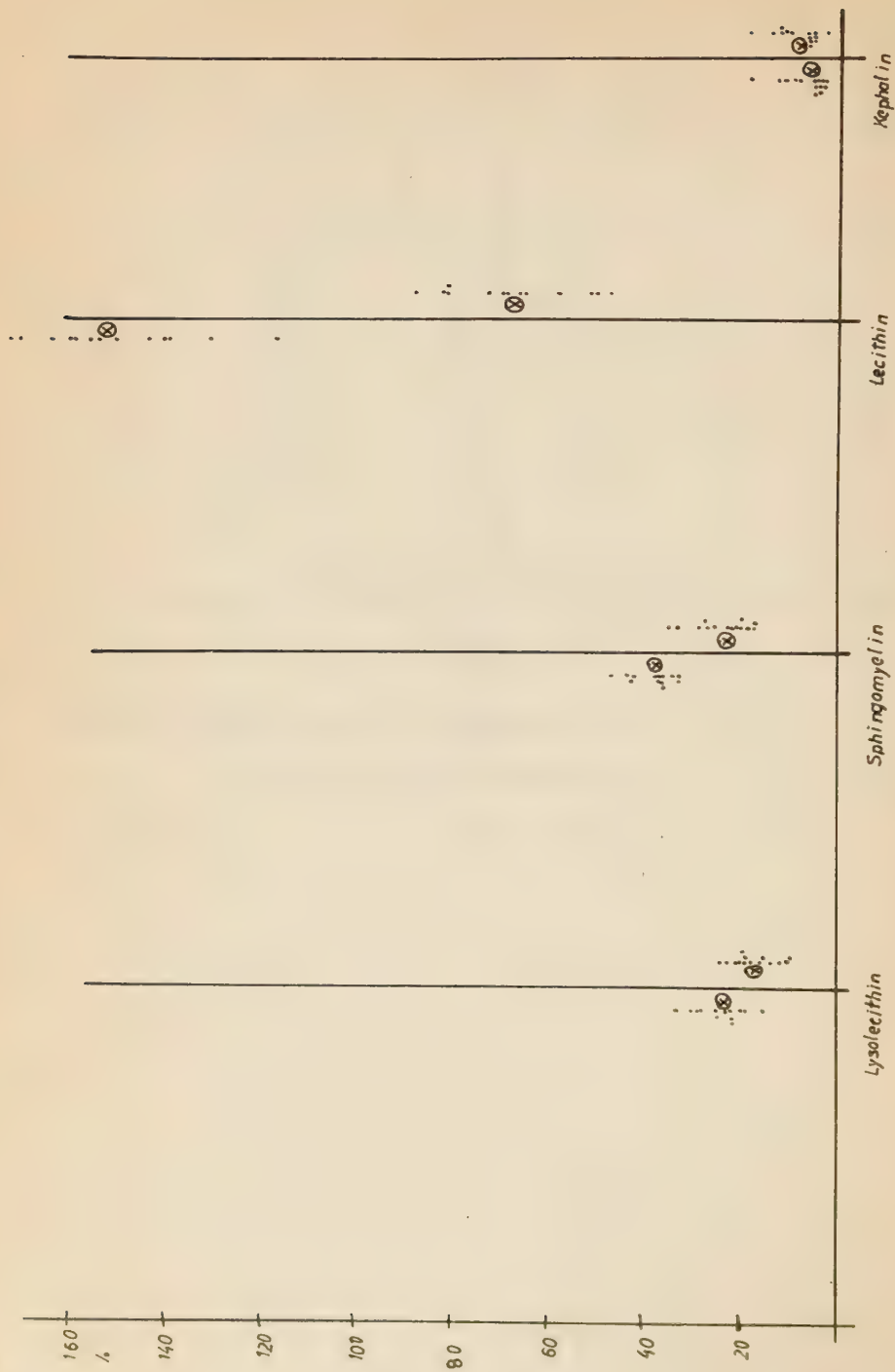


Abb. II. Absolutwerte der Phospholipidfraktionen im Serum des

Erwachsenen (links) und des Neugeborenen (rechts)

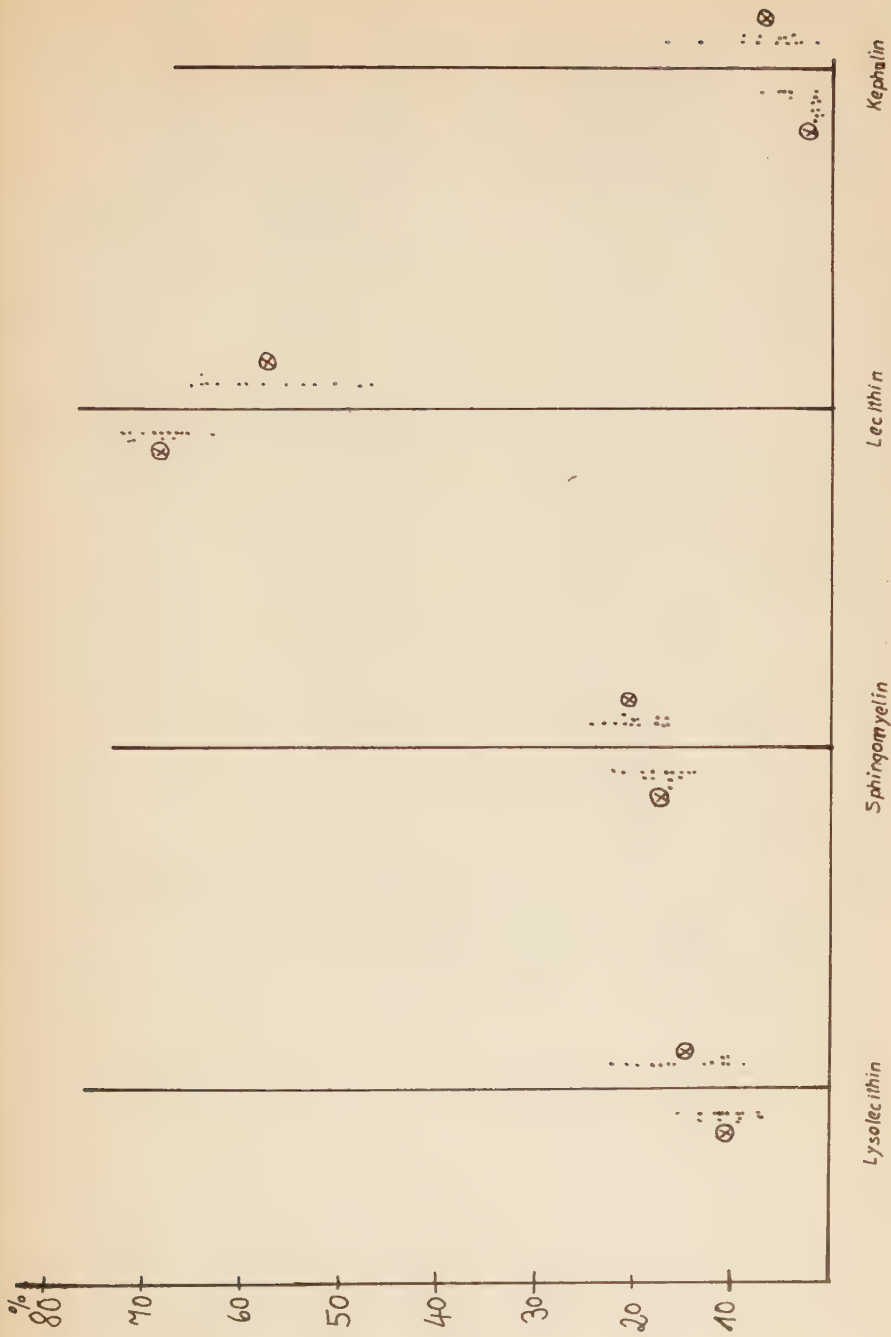


Abb. III Die relative Verteilung der Phosphatidfraktionen im Serum des Erwachsenen (links) und des Neugeborenen (rechts).

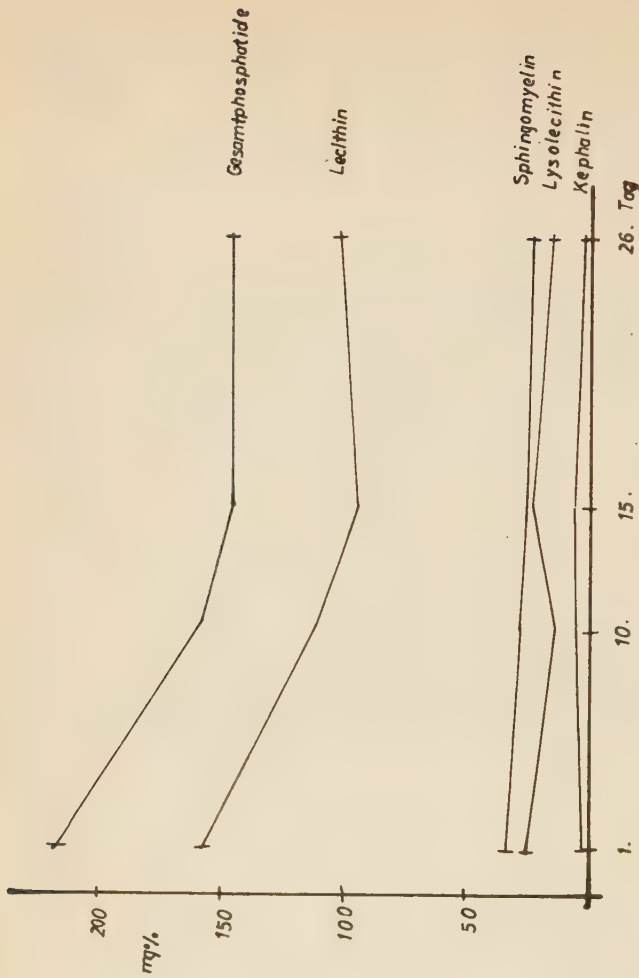


Abb. IV Die Absolutwerte der Serumphosphatide im Verlauf des Ernährungsversuchs (Vp 1).

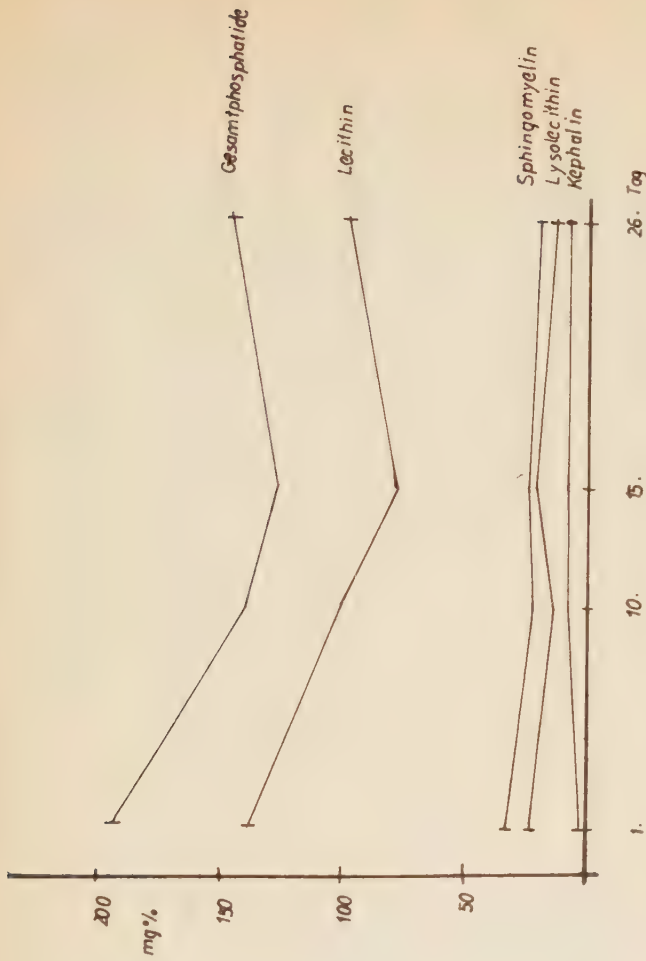


Abb. V Die Absolutwerte der Serumphosphatide im Verlauf des Ernährungsversuchs (Vp 2).

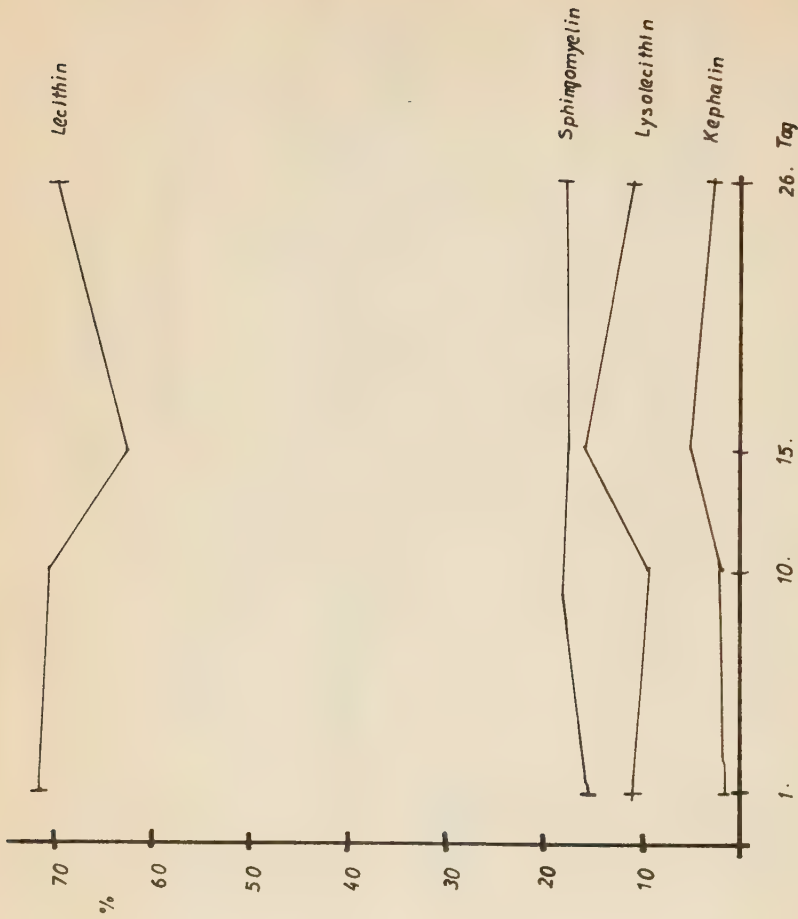


Abb. VI Die relative Verteilung der Serumphosphatidfraktionen im

Verlauf des Ernährungsversuchs (Vp. 1).

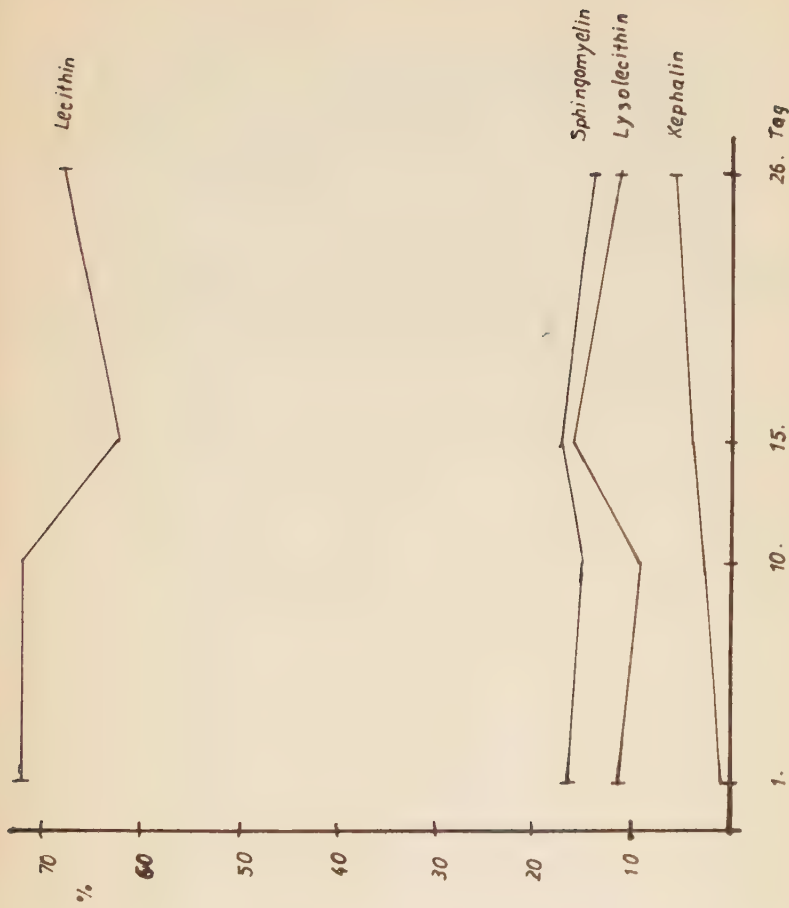


Abb. VII Die relative Verteilung der Serumphosphatidfraktionen im Verlauf des Ernährungsversuchs (Vp 2).

Herrn Prof.Dr.Zöllner danke ich für die Stellung des
Themas,für die Überlassung eines Arbeitsplatzes und
für sein Interesse am Fortschritt der Arbeit.

Herrn Prof.Dr.Seitz danke ich für die Möglichkeit,an
seiner Klinik zu arbeiten.

Danken möchte ich ferner Herrn Dr.G.Wolfram und Fräu-
lein K.Kirsch für ihren Rat in wissenschaftlichen und
technischen Fragen.

Lebenslauf

Am 28.Mai 1942 bin ich als Sohn des Arztes Dr.Josef Dörfler und seiner Ehefrau Hedwig,geb.Söldner,in München geboren.Die Volksschule besuchte ich von 1948 bis 1952 in Griesbach im Rottal,wo mein Vater als praktischer Arzt tätig ist.Nach neunjähriger Schulzeit am Humanistischen Maristengymnasium in Fürstenzell bei Passau erhielt ich am 19.Juli 1961 das Reifezeugnis. Ich studiere seit dem Wintersemester 1961/62 an der Universität München Medizin. Vor dem hiesigen Prüfungsausschuß legte ich im Oktober 1962 die naturwissenschaftliche und im Februar 1964 die ärztliche Vorprüfung ab. Die ärztliche Prüfung legte ich nach dem Wintersemester 1966/67 ab.

Teilergebnisse dieser Arbeit werden in einer
Arbeit über Lipoidveränderungen bei Leber-
krankheiten veröffentlicht - in Vorbereitung.

